

16 E 332  
(30 B 4)  
(30 B 41)

特 許 公 報

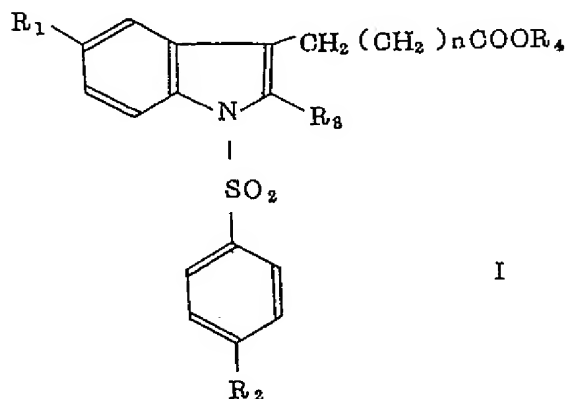
特許出願公告  
昭 43-24418  
公告 昭 43.10.22  
(全4頁)

1-(フェニール・スルフォニル)-3-インドリル脂肪酸誘導体の新規な製造法

特 願 昭 41-20622  
出 願 日 昭 41.4.1  
発 明 者 山本久夫  
西宮市川東町10の4  
同 中尾勝  
大阪市阿倍野区阿倍野筋8の65  
出 願 人 住友化学工業株式会社  
大阪市東区北浜5の15  
代 表 者 長谷川周重  
代 理 人 弁理士 沢浦雪男

発明の詳細な説明

本発明は、一般式 I

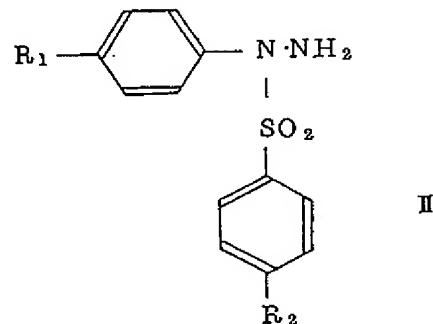


〔式中、 $R_1$  は水素原子、アルコキシ基あるいは低級アルキル基を、 $R_2$  は水素原子、ハロゲン原子あるいは低級アルキル基を、 $R_3$  および  $R_4$  は水素原子あるいは低級アルキル基を、 $n$  は 0, 1, 2 をあらわす。〕であらわされる 1-(フェニール・スルフォニル)-3-インドリル脂肪酸誘導体の製造法に関するものである。

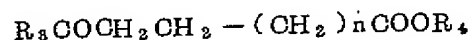
本発明によつてえられた 1-(フェニール・スルフォニル)-3-インドリル脂肪酸誘導体はいずれも新規化合物であつて、著明な消炎、鎮痛、解熱の諸作用を有し、きわめて有用なものである。

本発明は、これらの有用な化合物をたやすく製造することを目的としたものである。

すなわち一般式 II

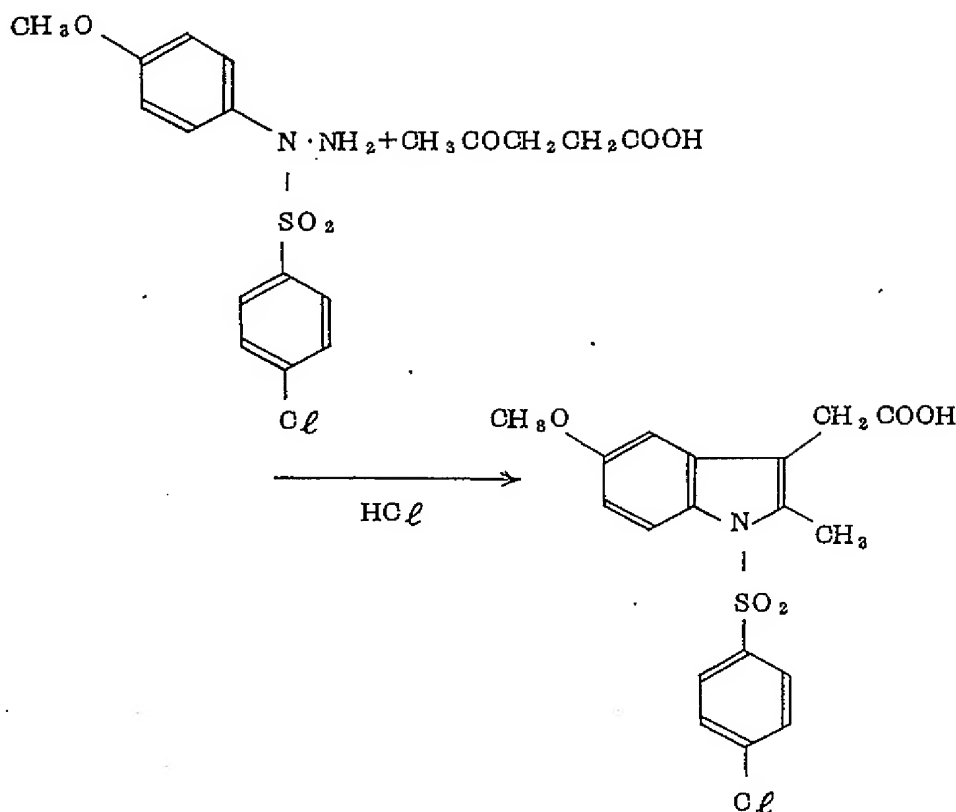


〔式中、 $R_1$  および  $R_2$  は第 I 式の場合と同じである。〕であらわされるヒドラジン誘導体あるいはその塩と一般式 III



〔式中、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $n$  は第 I 式の場合と同じである。〕であらわされるケトン誘導体と、無溶媒あるいは溶媒中で適当な縮合剤の存在下もしくは無縮合剤のもとで加熱反応させると、第 I 式であらわされる 1-(フェニール・スルフォニル)-3-インドリル脂肪酸誘導体がきわめて好収率でえられる。

参考までにその一例を化学反応式として次に掲げる。



本反応は無溶媒でも反応の進行が認められるが、適当な溶媒を用いることがより好ましい場合が多く、例えば、酢酸などの有機酸、シクロヘキサンなどの無極性溶媒、ジメチルホルムアミドなどが用いられる。縮合剤も反応によつては必ずしも必要としないが、塩酸などの無機酸、金属ハロゲン化物、硼化合物、ホリリン酸などが用いられる。また50～200℃の温度範囲内であれば一般に反応は進行するが、好ましくは65～95℃であり、反応は一般に比較的短時間に完結する。反応終了後は目的物が一般に沈殿として直接得られるが、結晶が析出しない場合には溶媒を濃縮するが、酢酸・水、水、石油エーテルなどの溶液を加えることによつて結晶を析出させることができる。

本発明にかかる非対称性 $N_1$ -(フェニール・スルフォニル)- $N_1$ -フェニールヒドラジン誘導体とケトンの閉環反応は、従来は全く未知の反応であつたばかりではなく、原料であるヒドラジン誘導体も文献未知の新規化合物である。

原料であるヒドラジン誘導体の製法の具体的若干例を示すならば次の参考例のごとくである。

#### 参考例 1

アセトアルデヒド- $N^1$ -(p-クロロフェニル・スルフォニル)- $N^1$ -(p-メトキシフェニル)ヒドラゾン10gをメタノール80ml

に懸濁させ、氷冷下で乾燥塩化水素ガスをほぼ飽和するまで吸収させた。不溶物を濾去し、濾液を20℃以下で減圧下で約 $\frac{1}{2}$ 量に濃縮した。冷蔵庫に2日放置すると多量の結晶が析出した。これを濾取、エーテルで洗浄、乾燥すると粗製の $N^1$ -(p-クロロフェニル・スルフォニル)- $N^1$ -(p-メトキシフェニル)ヒドラジン塩酸塩の結果5.0gがえられた。融点は92-93℃(分解)であつた。これを炭酸ナトリウム水溶液で処理すると遊離の $N^1$ -(p-クロロフェニル・スルフォニル)- $N^1$ -(p-メトキシフェニル)ヒドラジンがえられた。融点は124-126℃であつた。

なおベンズアルデヒド- $N^1$ -(p-クロロフェニル・スルフォニル)- $N^1$ -(p-メトキシフェニル)ヒドラゾンからも同様な方法によつて $N^1$ -(p-クロロフェニル・スルフォニル)- $N^1$ -(p-メトキシフェニル)ヒドラジン塩酸塩がえられたことが赤外線スペクトルおよび薄層クロマトグラフにより確認された。

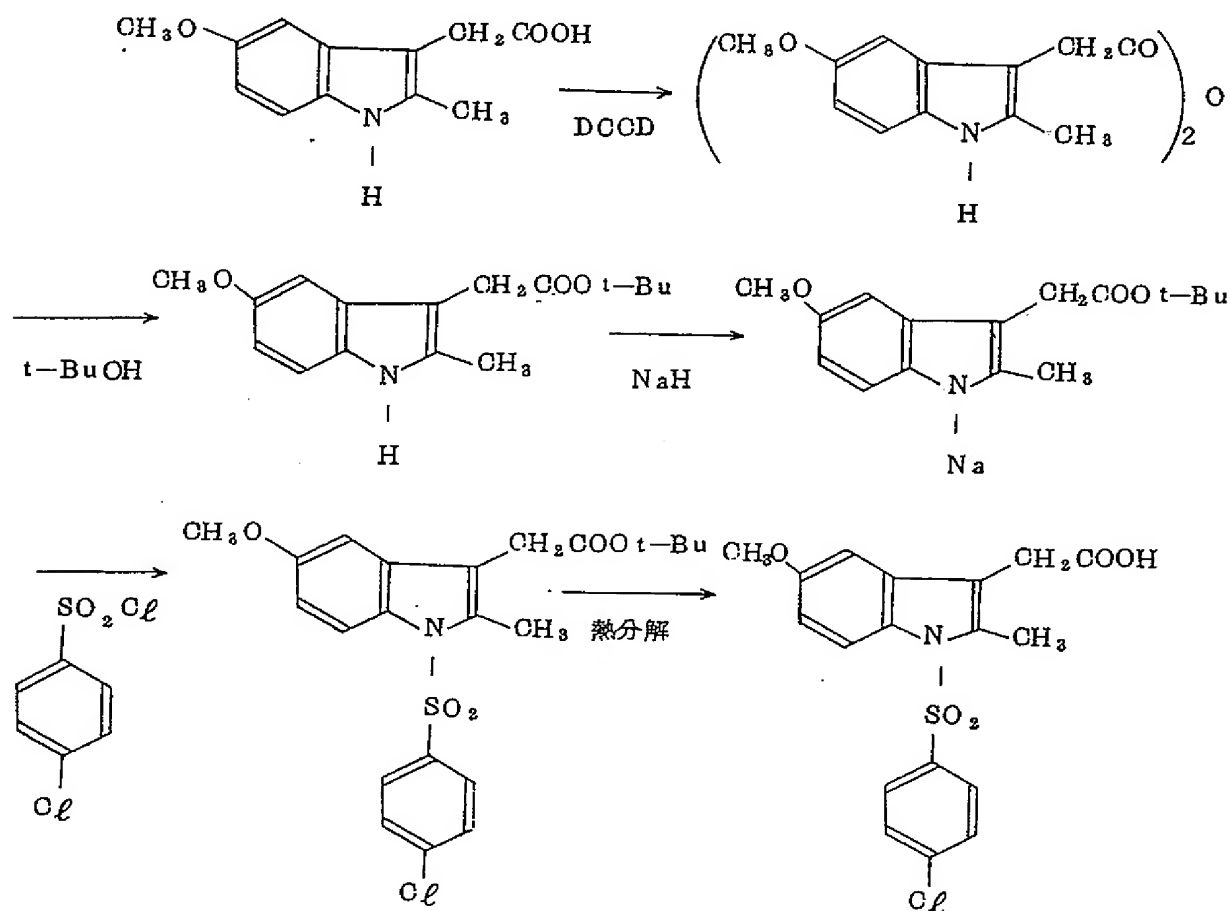
#### 参考例 2

アセトアルデヒド- $N^1$ -(p-クロロフェニル・スルフォニル)- $N^1$ -(p-トリル)ヒドラゾン9gをメタノール40mlとエーテル200mlの混合液に懸濁させ、氷冷下でこれに乾燥塩化

水素ガスを導入して飽和させた。一夜冷蔵後、析出結晶を濾取し、エーテル10mlに洗浄、乾燥するとN<sub>1</sub>-(p-クロルフエニール・スルフォニル)-N<sub>1</sub>-(p-トリル)ヒドラジン塩酸塩が

えられた。融点は85-86℃(分解)であつた。

また従来法による本化合物の製造はきわめて困難である。参考までに従来法による合成例を次に示す。



以上から明らかなように繁雑で、低収率でしかも高い原料費を要する従来法に比して本発明法は簡便で、きわめて収率よく、工業的にも実験室的にもはるかに有利である。

本発明法によつて次に挙げるような化合物がたやすく得られる。

1-(p-クロルフエニール・スルフォニル)-2-メチル-5-メトキシ-3-インドリル酢酸

1-(p-クロルフエニール・スルフォニル)-2-メチル-5-メチルチオ-3-インドリル酢酸

1-(p-クロルフエニール・スルフォニル)-2-メチル-5-クロル-3-インドリル酢酸

1-(p-クロルフエニール・スルフォニル)-2,5-ジメチル-3-インドリル酢酸

1-(フェニール・スルフォニル)-5-メト

キシ3-インドリル酢酸

$\alpha$  { 1-(クロルフエニール・スルフォニル)-2-メチル-5-メトキシ-3-インドリル }  
プロピオン酸メチル

つぎに実施例をあげて本発明をさらに詳細に説明するが、これらは僅かにその一例に過ぎないのであつて、これらに何ら限定されないことはもちろんである。

#### 実施例 1

N<sub>1</sub>-(p-クロルフエニール・スルフォニル)-N<sub>1</sub>-(p-メトキシ・フェニール)ヒドラジン塩酸塩2.0gをレブリン酸9.0gと70℃で2時間加温攪拌する。放冷後、水50mlを加えて結晶化させる。得られた結晶を濾取、乾燥させると1-(p-クロルフエニール・スルフォニル)-2-メチル-5-メトキシ-3-インドリル酢酸2.3gがえられた。融点は152~158℃であつた。これをメタノールから二度再結晶すると

融点は164~165℃に上昇した。

#### 元素分析値

	C%	H%	N%	S%	Cl%
計算値	54.89	4.09	3.55	8.14	9.00
実測値	55.03	4.09	3.29	8.15	8.93

#### 実施例 2

実施例1と同様な方法によつて1-(p-クロルフェニール・スルフォニル)-2,5-ジメチル-3-インドリル酢酸が得られた。アセトンで再結晶すると融点192~194℃の純品が得られた。

#### 元素分析値

	C%	H%	N%	S%	Cl%
計算値	57.21	4.27	3.71	8.49	9.12
実測値	57.38	4.12	3.68	8.30	8.96

#### 実施例 3

$N^1$ -(フェニールスルホニル)- $N^1$ -(フェニール)・ヒドラジン塩酸塩4gにレブリン酸8g、酢酸10mlを加え65~70℃で約2時間加熱撈拌した。反応終了後放冷し、内容物を冷水中に注ぐと黒褐色の油状物が分離し、これをアセトン-水に溶解させ活性炭で処理した後さらに水を加えると結晶化した。さらにアセトン-水で再結晶を行い白色粉末の1-フェニールスルホニル-2-メチル-3-インドリル酢酸0.4gを得た。

融点は21℃(分解)であつた。

$C_{17}H_{15}O_4NS$  としての元素分析値を次に示す。

#### 元素分析値

	C%	H%	N%	S%
計算値	61.99	4.59	4.25	9.74
実測値	62.44	4.48	4.15	9.51

#### 実施例 4

$N^1$ -(フェニールスルフォニル)- $N^1$ -(p-メトキシフェニール)・ヒドラジン塩酸塩2.5gにレブリン酸5gを加え、70~75℃で約2時間加熱、撈拌した。反応終了後、放冷し、内容物を冷水中に注ぐと黒褐色の油状物が分離したが、しばらくすると固化した。これを濾取し、メタノール-水次いでメタノールから再結晶を行い白色粉末の1-フェニールスルフォニル-2-メチル-5-メトキシ-3-インドリル酢酸1gを得た。

融点は144.5~145.5℃であつた。

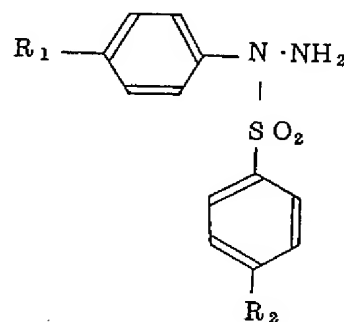
$C_{18}H_{17}O_6NS$  としての元素分析値を次に示す。

#### 元素分析値

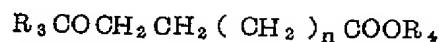
	C%	H%	N%	S%
計算値	60.13	4.77	3.90	8.93
実測値	59.60	4.78	3.92	9.03

#### 特許請求の範囲

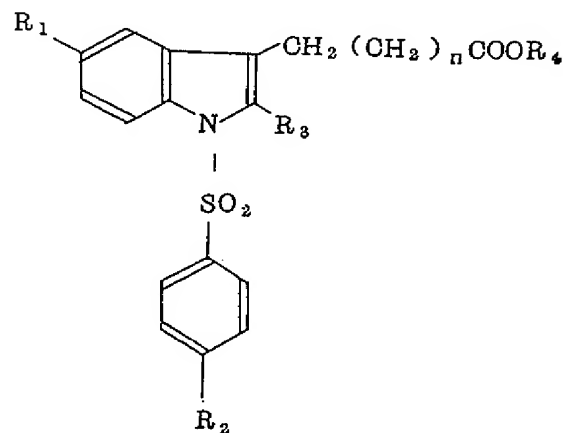
##### 1 一般式



〔式中、 $R_1$  は水素原子、アルコキシ基あるいは低級アルキル基を、 $R_2$  は水素原子、ハロゲン原子あるいは低級アルキル基をあらわす。〕  
であらわされるヒドラジン誘導体あるいはその塩と一般式



〔式中、 $R_3$  および  $R_4$  は水素原子あるいは低級アルキル基を、 $n$  は0、1および2をあらわす。〕  
であらわされるケトン誘導体とを反応させることを特徴とする一般式



〔式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $n$  は前述のとおりである。〕

であらわされる1-(フェニール・スルフォニル-3-インドリル脂肪酸誘導体の新規な製造法。

**JP 43-24418 (Kho-koku)**

**Novel method for preparation of 1-(phenylsulfonyl)-3-indolyl fatty acid**

Appl. No.; JP 41-20622

Appl. Date; 1<sup>st</sup> April 1966

Inventors; Hisao Yamamoto, Masaru Nakao

Applicant; Sumitomo Chemical

**Detailed description of the invention**

The present invention is directed to methods for preparation of 1-(phenylsulfonyl)-3-indolyl fatty acid derivatives depicted in Figure 1. [in the figure, R1 is hydrogen or lower alkoxy (what "lower" or "teikyuu" means is not clear as the Japanese word used here is obsolete, but probably "small" or "short chain"), R2 is hydrogen, halogens or lower alkyl, R3 and R4 are hydrogens or lower alkyl, n is 0, 1, 2]

[Figure 1]

The 1-(phenylsulfonyl)-3-indolyl fatty acid derivatives obtained by this invention are novel compounds and have strong anti-inflammatory, analgesic and anti-pyretic activities and highly useful.

Purpose of the present invention is convenient manufacture of these useful compounds.

[Figure 2]

By reacting the hydrazine derivatives depicted in Figure 2 or their salts, together with the ketone derivatives depicted in Figure 3, in the presence or absence of solvents, and in the presence or absence of an appropriate condensing agent, 1-(phenylsulfonyl)-3-indolyl fatty acid derivatives depicted in Figure 1 are obtained in good yield.

[Figure 3]

An example is shown as a chemical reaction scheme below.

[Reaction scheme 1]

Although this reaction proceeds without using solvents, in many cases use of an appropriate solvent is preferable. For example, organic acids such as acetic acid, non-polar solvents such as cyclohexane, or dimethylformamide can be used. Condensing agents are not always necessary. However, inorganic acid such as hydrochloric acid, metal halides, fluoroborates, polyphosphoric acid can be used. The reaction proceeds in the temperature range of 50-200°C, preferably in the range of 65-95°C, and come to completion in a relatively short period of time. After the completion of the reaction, the

desired product is usually obtained as a precipitate. However, if no crystal appears, the solution can be concentrated or acetic acid/water, water or petroleum ether can be added to facilitate the crystallisation.

The ring-closing reaction between unsymmetrical N<sub>1</sub>-(phenylsulfonyl)-N<sub>1</sub>-phenylhydrazine derivatives and the ketones used in the present invention has been completely unknown previously. Further more, the starting hydrazines are novel compounds that have not been described in the literature.

Examples of the preparation of starting hydrazines are shown in the following examples;

#### Example 1

Acetaldehyde N<sub>1</sub>-(p-chlorophenylsulfonyl)-N<sub>1</sub>-(p-methoxyphenyl)hydrazone 10g was suspended in methanol 80ml, and dry hydrogen chloride gas was absorbed until saturated while cooling with ice. Insoluble matters were filtered off and the filtrate was concentrate to half the volume under reduced pressure at below 20°C. A large amount of crystals were formed after allowing the mixture to stand in a fridge for 2 days. This was collected by filtration, washed with ether, dried to obtain crude N<sub>1</sub>-(p-chlorophenylsulfonyl)-N<sub>1</sub>-(p-methoxyphenyl)hydrazine hydrochloride 5.0g. Melting point (decomposition) was 92-93°C. This was treated with aqueous sodium carbonate to give free N<sub>1</sub>-(p-chlorophenylsulfonyl)-N<sub>1</sub>-(p-methoxyphenyl)hydrazine. Melting point was 124-126°C.

N<sub>1</sub>-(p-chlorophenylsulfonyl)-N<sub>1</sub>-(p-methoxyphenyl)hydrazine hydrochloride could also be obtained from benzaldehyde N<sub>1</sub>-(p-chlorophenylsulfonyl)-N<sub>1</sub>-(p-methoxyphenyl)hydrazone in a similar manner, confirmed by infra-red spectroscopy and thin layer chromatography.

#### Example 2

Acetaldehyde N<sub>1</sub>-(p-chlorophenylsulfonyl)-N<sub>1</sub>-(p-tolyl)hydrazone 9g was suspended in a mixture of methanol 40ml and ether 200ml, and dry hydrogen chloride gas was absorbed until saturated while cooling with ice. After being allowed to stand in a fridge overnight, the crystals formed was collected by filtration, washed with ether 10ml and dried to obtain N<sub>1</sub>-(p-chlorophenylsulfonyl)-N<sub>1</sub>-(p-tolyl)hydrazine hydrochloride. Melting point (decomposition) was 85-86°C.

Preparation of this material by the methods previously known is very difficult. For your information, an example for the synthesis by the previous procedures are shown below.

[Previous procedure]

It is, thus, obvious that the present invention is convenient, high-yielding, and far more advantageous both in industry and laboratory, compared with the previous methods that are low-yielding and require expensive materials.

The following compounds can readily be obtained using the present invention;

1-(p-chlorophenylsulfonyl)-2-methyl-5-methoxy-3-indolyl acetic acid

1-(p-chlorophenylsulfonyl)-2-methyl-5-methylthio-3-indolyl acetic acid

1-(p-chlorophenylsulfonyl)-2-methyl-5-chloro-3-indolyl acetic acid

1-(p-chlorophenylsulfonyl)-2,5-dimethyl-3-indolyl acetic acid

1-(p-chlorophenylsulfonyl)-5-methoxy-3-indolyl acetic acid

methyl  $\alpha$ -[1-(p-chlorophenylsulfonyl)-2-methyl-5-methoxy-3-indolyl] propionate

In the next section, detailed description of the present invention is given using examples. However, these are mere examples of the invention and are not to restrict the invention in anyway.

#### Example of application 1

N<sub>1</sub>-(p-chlorophenylsulfonyl)-N<sub>1</sub>-(p-methoxyphenyl)hydrazine hydrochloride 2.0g and levulinic acid ( $\beta$ -acetylpropionic acid) 9.0g were stirred at 70°C for 2hr. After cooling, water 50g was added to crystallize the product. The crystals obtained was filtered and dried to give 1-(p-chlorophenylsulfonyl)-2-methyl-5-methoxy-3-indolylacetic acid 2.3g. Melting point was 152-158°C. This was re-crystallized twice from methanol to give a higher melting point of 164-165°C.

[elemental analysis 1]

#### Example of application 2

1-(p-chlorophenylsulfonyl)-2,5-dimethyl-3-indolylacetic acid was obtained by the procedures similar to those of Example of application 1. Re-crystallization from acetone gave the pure compound, mp 192-194°C.

[elemental analysis 2]

#### Example of application 3

N<sub>1</sub>-(p-chlorophenylsulfonyl)-N<sub>1</sub>-(phenyl)hydrazine hydrochloride 4g and levulinic acid ( $\beta$ -acetylpropionic acid) 8g were added acetic acid 10ml and the mixture stirred at 65-70°C for ca. 2hr. After completion of the reaction the mixture was cooled and poured into cold water. The dark brown oil was separated, dissolved in acetone/water, treated with activated carbon, and to this was added water to give crystals. This was re-crystallized from acetone/water to give 1-phenylsulfonyl-2-methyl-3-indolylacetic acid 0.4g. Melting

point (decomposition) was 21°C. Results of the elemental analysis ( $C_{17}H_{15}O_4NS$ ) are shown below.

[elemental analysis 3]

$N_1$ -(p-chlorophenylsulfonyl)- $N_1$ -(p-methoxyphenyl)hydrazine hydrochloride 2.5g and levulinic acid ( $\beta$ -acetylpropionic acid) 5g were stirred at 70-75°C for ca. 2hr. After completion of the reaction the mixture was cooled and poured into cold water. The dark brown oil appeared solidified on standing. The solid was filtered and re-crystallized from methanol/water and again from methanol to give 1-phenylsulfonyl-2-methyl-5-methoxy-3-indolylacetic acid 1g. Melting point (decomposition) was 144.5-145.5°C. Results of the elemental analysis ( $C_{18}H_{17}O_6NS$ ) are shown below;

[elemental analysis 4]

### Patent claims

1.

Novel methods for preparation of 1-(phenylsulfonyl)-3-indolyl fatty acid derivatives depicted in General Figure 3 [in the figure, R1, R2, R3, R4 and n are defined as below] by reacting the hydrazine derivatives or their salts depicted in General Figure 1 [in the figure, R1 is hydrogen, alkoxy or lower alkyl, R2 is hydrogen, halogens or lower alkyl] and the ketone derivatives depicted in General Figure 2 [in the figure, R3 and R4 are hydrogens or lower alkyl, n is 0, 1, 2].

[General Figure 1]

[General Figure 2]

[General Figure 3]

End of patent document